

新生儿B族溶血链球菌败血症临床特征分析

展世宏, 缪珀, 孙斌, 成芳芳

(苏州大学附属儿童医院, 江苏 苏州 215000)

摘要: **目的** 探讨新生儿B族链球菌(group B streptococcus, GBS)败血症早发型和晚发型的临床特征。 **方法** 将2013年1月—2017年10月苏州大学附属儿童医院新生儿科收治的26例GBS败血症患儿,分为早发型(生后 ≤ 7 d发生)16例和晚发型(生后 > 7 d发生)10例,对两组患儿一般资料、临床表现、实验室检查、治疗及转归情况进行回顾性分析。 **结果** 早发型败血症组胎龄、出生体重低于晚发型,发热及化脓性脑膜炎比例低于晚发型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。26例患儿血培养药敏均对青霉素和万古霉素敏感。经积极抗感染治疗后治愈24例,未愈及好转各1例均为晚发型。 **结论** 早发型GBS败血症患儿起病急,临床症状典型,预后相对较好;晚发型GBS败血症起病较隐匿,且多合并化脓性脑膜炎,易发生神经系统后遗症。

关键词: 无乳链球菌;败血症;脑膜炎;新生儿

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)05-0459-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.05.016

Clinical analysis of neonatal sepsis caused by group B streptococcus

Zhan Shihong, Miao Po, Sun Bin, Cheng Fangfang

(Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical manifestations of early and late neonate sepsis of group B streptococcus (GBS). **Methods** The neonates with GBS sepsis admitted to the department of neonatology of Children's Hospital of Soochow University from January 2013 to October 2017 were divided into two groups: 16 cases of early onset group (onset ≤ 7 days after birth) and 10 cases of late onset group (onset > 7 days after birth). The general data, clinical manifestations, laboratory examination, treatment and outcome of the two groups of children were retrospectively analyzed. **Results** The gestational age and birth weight of the early onset group were lower than those of the late onset group, and the percentage of febrile and purulent meningitis were lower than those of the late onset group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). All 26 children were sensitive to penicillin and vancomycin by blood culture for drug sensitivity test. After active anti-infection treatment, 24 cases were cured, the late onset group had one uncured case and one improved case. **Conclusion** The early onset type of GBS sepsis is acute and has typical clinical symptoms and relatively good prognosis. Late onset type of GBS sepsis is more insidious and is often associated with purulent meningitis which is prone to neurological sequelae.

Key words: streptococcus agalactiae; sepsis; meningitis; neonate

B族溶血链球菌(group B streptococcus, GBS)是定植于女性泌尿生殖道的常见机会致病菌,但可造成新生儿肺炎、败血症、化脓性脑膜炎等,是引起新生儿

期严重感染的一种重要致病菌。近年来新生儿GBS败血症病例逐年增加、倍受关注,其病情进展较为迅速,如未予重视,死亡率极高^[1]。新生儿GBS败血症

基金项目:江苏省医学重点学科(ZDXKA2016013)

第一作者简介:展世宏(1981—),男,硕士,主治医师,研究方向:新生儿疾病, E-mail: shihong-zhan@126.com

通信作者简介:成芳芳(1982—),女,在读博士研究生,主治医师,研究方向:感染性疾病, E-mail: fangfang_cheng@126.com

可根据感染时间分为早发型及晚发型,本研究通过回顾性研究,探讨新生儿 GBS 败血症早发型和晚发型的临床特征,为临床早期诊断和有效治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2013年1月—2017年10月苏州大学附属儿童医院新生儿科收治的26例新生儿 GBS 败血症患儿,依据败血症发生时间(日龄)分为早发型败血症组(生后 ≤ 7 d)和晚发型败血症组(生后 > 7 d)。本组患儿16例为早发型,10例为晚发型。

1.2 研究方法

1.2.1 入组标准 临床明确诊断^[2]新生儿败血症,且血和(或)脑脊液 GBS 培养阳性。合并化脓性脑膜炎依据《实用新生儿学》第四版诊断标准:患儿具备化脓性脑膜炎的临床表现,脑脊液常规和生化检查结果符合化脓性脑膜炎的诊断标准或者脑脊液细菌培养阳性。

1.2.2 治疗和评估 患儿未明确病原菌前予三代头孢经验治疗,微生物室报革兰阳性球菌后加用青霉素

联合抗感染,再根据培养结果、药敏试验、临床疗效进行抗生素调整。治疗效果按痊愈、好转、未愈和死亡四级评价。痊愈指患儿临床表现消失,血常规、C反应蛋白、降钙素原等感染指标恢复正常,病原学培养阴性,合并化脓性脑膜炎患儿脑脊液恢复正常;好转指患儿临床表现消失,体征基本消失,实验室检查明显好转;未愈指治疗后患儿临床表现无缓解甚至加重而放弃治疗。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间数值比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或%表示,两组间率的比较采用 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。

2 结果

2.1 新生儿 GBS 败血症患儿的一般资料分析 早发型与晚发型患儿在性别、窒息、羊水污染、胎膜早破及剖宫产方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。晚发型胎龄、出生体重高于早发型,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 新生儿 GBS 败血症患儿的一般资料

组别	性别(男/女)	胎龄($\bar{x} \pm s, d$)	出生体重($\bar{x} \pm s, g$)	窒息	羊水污染	胎膜早破	剖宫产
早发型(生后 ≤ 7 d)	10/6	258.70 \pm 12.95	2497.50 \pm 710.53	5(31.25)	8(50.00)	6(37.50)	4(25.00)
晚发型(生后 > 7 d)	4/6	271.70 \pm 9.33	2987.00 \pm 259.10	2(20.00)	2(20.00)	1(10.00)	2(20.00)
χ^2/t	1.254	2.752	2.080	0.031	1.244	1.174	0.034
P	0.263	0.011	0.048	0.861	0.265	0.279	0.854

2.2 早发型与晚发型新生儿 GBS 败血症的临床表现 入组患儿多数以发热、病理性黄疸、气促以及脑炎表现入院,早发组合并病理性黄疸更多,晚发型更易合并化脓性脑膜炎,晚发型发热及化脓性脑膜炎比例高于早发型,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 早发型与晚发型新生儿 GBS 败血症的实验室检查 入院首次血常规检查,大部分患儿白细胞、血小板增高,少数以减少为表现;CRP、PCT 绝大部分明显增高,但差异无统计学意义,实验室检查见表3。所有患

儿均予腰椎穿刺行脑脊液常规、生化及细菌培养检查,其中7例确诊合并化脓性脑膜炎,早发型1例,晚发型6例。

表2 新生儿 GBS 败血症的临床表现比较 ($n, \%$)

组别	n	发热	呼吸 困难	病理 性黄疸	化脓性 脑膜炎
早发型(生后 ≤ 7 d)	16	6(37.50)	10(62.50)	9(56.25)	1(6.25)
晚发型(生后 > 7 d)	10	9(90.00)	3(30.00)	2(20.00)	6(60.00)
χ^2		4.965	2.60	1.994	6.511
P		0.026	0.107	0.158	0.011

表3 新生儿 GBS 败血症的实验室检查 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血白细胞 ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^{12}/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/dL)
早发型(生后 ≤ 7 d)	16	24.74 \pm 8.49	270.69 \pm 128.50	43.25 \pm 40.38	4.22 \pm 3.99
晚发型(生后 > 7 d)	10	22.10 \pm 13.47	236.90 \pm 133.39	47.80 \pm 43.30	5.49 \pm 6.01
t		0.617	0.643	0.272	0.651
P		0.543	0.526	0.788	0.521

2.4 GBS 的耐药情况 GBS 对青霉素和万古霉素的敏感率较高,对四环素、红霉素和克林霉素的耐药率较

高,药敏结果见表4。

表4 新生儿 GBS 药敏结果 (n,%)

抗生素	n	敏感	中介	耐药
青霉素	26	26(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
红霉素	24	5(20.83)	1(4.17)	18(75.00)
克林霉素	23	6(26.09)	0(0.00)	17(73.91)
四环素	23	5(21.74)	0(0.00)	18(78.26)
左氧氟沙星	25	22(88.00)	0(0.00)	3(12.00)
万古霉素	26	26(100.00)	0(0.00)	0(0.00)

2.5 临床转归 本组 26 例患儿经积极抗感染治疗后治愈 24 例;晚发组中 1 例因高热不退、反复抽搐放弃治疗;1 例合并脑室管膜炎治疗 8 周后好转出院。

3 讨论

GBS 为需氧革兰阳性链球菌,正常定植于人体胃肠道及泌尿生殖道,也可定植于新生儿鼻咽及直肠,可持续数周至数月,但也可以直接感染而致病。按荚膜多糖,GBS 共分为 10 种血清型(I a, I b, II, III ~ IX),Edmond 等^[3]在 2012 年对欧美及非洲等地区的 GBS 血清型分布进行 Meta 分析,结果表明 III 型最常见,占 48.9%,其余血清型包括 I a(22.9%),II b(7%),II(6.2%),V(9.1%)。而我国的一项 GBS 分布研究发现 III(32.1%)、I a(17.9%)、I b(16.1%)、V(14.3%)四种血清型明显在北京较常见^[4]。

本组病例 26 例患儿中,早发型 16 例,晚发型 10 例,早发型发生率高于晚发型,与文献报道相符。泌尿生殖道 GBS 带菌孕妇易发生胎膜早破、羊水污染、早产、发育不良、晚期流产等不良事件,可能原因有:①阴道内 GBS 上行感染,导致羊膜破裂而释放磷酸酯酶 A2,刺激分娩致早产;②慢性胎盘感染,绒毛膜羊膜炎导致低出生体重或胎儿严重发育不良。本组病例中早发型患儿平均胎龄显著小于晚发型,出生体重亦有明显差别。Shah 等^[5]认为母亲发热、早产、胎膜早破 ≥ 18 h、出生时呼吸窘迫等因素是新生儿 GBS 定植的危险因素,本组研究中患儿母亲发热、生后窒息、胎膜早破亦有较高的发生率。Verani 等^[6]认为除母亲生殖道 GBS 定植外,引起新生儿 GBS 感染的高危因素还包括早产、羊膜腔感染、黑色人种、孕妇体内较低滴度的 GBS 特异性抗体以及前一胎 GBS 感染。本组研究中患儿母亲羊水污染比例较高,提示可能存在羊膜腔感染。

本组患儿中,早发型和晚发型 GBS 新生儿败血症临床表现存在一定差异,但血常规、CRP 及 PCT 均无明显差别。早发型 GBS 血清型多以 I a 为主,本组病例中早发型患儿中病理性黄疸,呼吸困难发生率较高;晚发型 GBS 血清型多以 III 为主,血清型 III 型 GBS,对血脑屏障内皮细胞具有特殊黏附性,能直接造成神经

细胞溶解坏死,所以容易导致化脓性脑膜炎,并产生硬膜下积液、脑积水等并发症。本组病例中晚发型患儿临床表现也以发热以及中枢神经系统感染为主要表现,合并化脓性脑膜炎明显高于早发型组患儿,而且 1 例并发脑室管膜炎。因此,晚发型 GBS 败血症虽然进展相对较缓慢,但可能容易合并神经系统损害,因而转归及预后较差,临床需更加重视,积极行脑脊液检查^[7]。

美国疾病控制中心指南^[6]建议 GBS 感染首选青霉素治疗,对青霉素过敏者可选用克林霉素和万古霉素。但最近有研究发现 GBS 对克林霉素耐药性有上升趋势。Florindo 等^[8]的研究表明,GBS 菌株对克林霉素的耐药率 2009 年为 6%,2012 年上升至 18%。深圳市 GBS 感染协作组研究^[9]则表明 GBS 菌株对克林霉素的耐药率大于 80%,但同时青霉素的敏感率为 100%,对万古霉素的敏感率为 99.0%,这提示新生儿 GBS 感染应首选青霉素,对青霉素过敏者可选用万古霉素。本组病例药敏试验对青霉素、万古霉素均敏感,但部分病例青霉素治疗效果不好,改用万古霉素后好转,考虑到新生儿 GBS 败血症病情进展迅速,且容易引起神经系统后遗症,故疗效不好时,即使药敏试验敏感也应及时更换抗生素治疗。

近年来 GBS 是我国新生儿期感染的重要病原菌之一,目前我国对孕产妇 GBS 筛查和预防的综合管理制度仍不完善,本组 26 例 GBS 患儿均未开展产前 GBS 筛查。目前,虽积极研制 GBS 疫苗是防治新生儿 GBS 败血症的关键,但如果医院产科积极开展产前 GBS 筛查,对阳性孕妇产时预防性使用抗生素,亦可部分减少新生儿早发型 GBS 感染的发生。

参考文献:

- [1] 卢永明. 233 例凝固酶阴性葡萄球菌败血症的菌种分布及耐药性分析[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(5): 658-659.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案(2003 年昆明)[J]. 中华儿科杂志, 2003, 12(41): 897-899.
- [3] Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months, systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2012, 379(9815): 547-556. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6.
- [4] Wang P, Tong JJ, Ma XH, et al. Serotypes, antibiotic susceptibilities, and multi-locus sequence type profiles of *Streptococcus agalactiae* isolate circulating in Beijing, China[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120035. DOI: 10.1371/journal.pone.0120035.

(下转第 476 页)

医院感染检出的产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)的菌株检出率分别为85.19%、70.91%、56.25%、40.82%，呈下降趋势，差异有统计学意义($P < 0.05$)。大肠埃希菌对阿米卡星、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦耐药率均低于30%，对碳青霉烯类美罗培南、亚胺培南耐药率呈上升趋势，但耐药率仍较低，差异无统计学意义($P > 0.05$)。肺炎克雷伯菌对替卡西林/克拉维酸的耐药率稍有上升后呈下降趋势，差异有统计学意义($P < 0.05$)。铜绿假单胞菌对环丙沙星、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)耐药率低于30%，呈下降后又上升的趋势，差异有统计学意义($P < 0.05$)。鲍曼不动杆菌对阿米卡星耐药率、妥布霉素耐药率呈下降后再上升趋势，差异有统计学意义($P < 0.05$)。金黄色葡萄球菌对苯唑西林耐药率呈下降趋势，差异有统计学意义($P < 0.05$)。我院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率分别为53.85%、73.68%、47.62%、33.33%，平均检出率为51.35%，明显低于徐叶进报道的MRSA检出率为71.33%^[7]。未发现有耐万古霉素的金黄色葡萄球菌。

3.4 多重耐药菌情况 医院感染多重耐药菌检出率为33.95%，与汤丽霞等^[8]报道的36.31%相近，产ESBLs大肠埃希菌检出率分别为85.19%、70.91%、56.25%、40.82%，呈下降趋势，差异有统计学意义($P < 0.05$)。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌检出率分别为57.14%、35.71%、33.33%、71.43%，呈下降后上升趋势，差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示我们医院感染多重耐药菌的检出率不断变化，继续加强对多重耐药菌的监测，出现医院感染后要及时送检，选用敏感性高的抗菌药物进行治疗。

综合以上结果发现：大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的耐药率有不同程度上升或下降变化的趋势，产ESBLs大肠埃希菌检出率呈下降趋势，耐碳青霉烯类鲍曼不动

杆菌呈下降后又出现上升趋势，且G⁻菌是我院近年来医院感染的主要病原菌，各感染来源部位不同，医院感染多重耐药菌出现了变化，我们要对医院感染病原体进行监测，了解医院感染病原体构成变化及其耐药趋势，能为临床合理使用抗菌药物提供有力依据。合理地使用抗菌类药物对医院感染的控制至关重要，直接影响到医院的感染预防和控制的有效性。我们应加强监测和及时送检，选用敏感性高的抗菌药物进行治疗，使医院感染的发生得到控制和减少。

参考文献：

- [1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[S]. 北京, 2001.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌医院感染预防与控制指南(试行)[S]. 北京, 2011.
- [3] 文细毛, 任南, 吴安华, 等. 全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及变化趋势[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(2): 350-355.
- [4] 魏秋霞, 杨文涛, 王彬源, 等. 7所地方综合性医院感染病原体及其耐药性分析[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2013, 11(1): 38-41.
- [5] Pitout JD, Church DJ, Gregson DB, et al. Molecular epidemiology of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the Calgary Health Region: emergence of CTX-M-15-producing isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(4): 1281-1286.
- [6] 李元晖, 陈解语, 茹健, 等. 2001~2010年我院医院感染的调查和长期趋势分析[J]. 中国临床新医学, 2012, 5(4): 308-312.
- [7] 徐叶进, 汪建明. 医院感染病原体分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(19): 4165-4167.
- [8] 汤丽霞, 韦中盛, 龙显科, 等. 西南地区多重耐药菌的感染预测因素研究[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(1): 64-66.

收稿日期: 2018-05-04; 修回日期: 2018-10-08

(上接第461页)

- [5] Shah D, Saxena S, Randhawa VS, et al. Prospective analysis of risk factors associated with Group B streptococcal colonisation in neonates born at a tertiary care centre in India[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2014, 34(3): 184-188.
- [6] Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-10): 1-36.
- [7] 廖雪松, 刘新. 新生儿败血症并发化脓性脑膜炎临床分

析[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(4): 605-606.

- [8] Florindo C, Damiao V, Silvestre I, et al. Epidemiological surveillance of colonising group B streptococcus epidemiology in the Lisbon and Tagus Valley regions, Portugal (2015 to 2012): emergence of a new epidemic type IV/clonal complex 17 clone [J]. *Euro Surveill*, 2014, 19(23). pii: 20825.
- [9] 深圳市新生儿GBS感染研究协作组. 新生儿B族溶血链球菌感染早发型与晚发型的临床研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(4): 241-245.

收稿日期: 2018-09-04; 修回日期: 2018-10-11